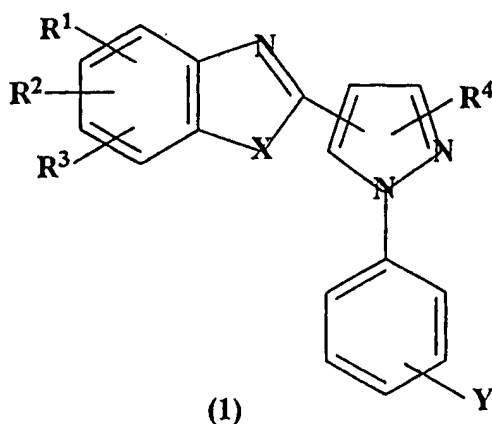




<p>(51) 国際特許分類6 C07D 403/04, 413/04, 417/04, A61K 31/415, 31/42, 31/425</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/46594</p> <p>(43) 国際公開日 1998年10月22日(22.10.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01664</p> <p>(22) 国際出願日 1998年4月10日(10.04.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/108299 1997年4月11日(11.04.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) グレラン製薬株式会社 (GRELAN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒154-0003 東京都世田谷区野沢3丁目3番9号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 青塚知士(AOTSUKA, Tomoji)[JP/JP] 我妻永利(WAGATSUMA, Nagatoshi)[JP/JP] 声沢直樹(ASHIZAWA, Naoki)[JP/JP] 〒205-0002 東京都羽村市栄町3丁目4番地3 グレランリサーチセンター内 Tokyo, (JP) 加藤英生(KATO, Hideo)[JP/JP] 〒441-8141 愛知県豊橋市草間町東山143番地26-1-302 Aichi, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 水野昭宣(MIZUNO, Akinobu) 〒150-0002 東京都渋谷区渋谷1丁目10番7号 グローリア宮益坂III305 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 JP, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: PYRAZOLE DERIVATIVES AND COX INHIBITORS CONTAINING THEM</p> <p>(54)発明の名称 ピラゾール誘導体およびそれを含有するCOX阻害剤</p> <p>(57) Abstract Antiinflammatory agents which are excellent in pharmacological effects and exhibit selective COX-2 inhibiting activity leading to an expectation of reduction in the adverse effects such as gastric mucosal disturbances. Compounds of general formula (1) have excellent antiinflammatory activity, and exhibit potent inhibitory action against COX-2 induced at an inflamed site with little inhibitory action against COX-1 always present in the stomach, kidney and so on, (wherein R¹ is hydrogen or halogeno; R² and R³ are each hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxyl or lower alkanoyloxy; R⁴ is halogenated lower alkyl or lower alkyl; X is sulfur, oxygen or NH; and Y is lower alkylthio, lower alkylsulfonyl or sulfamoyl). Accordingly, drugs containing the compounds are useful as antiinflammatory agents reduced in the adverse effects such as gastric mucosal disturbances by virtue of the selective inhibitory activity of the compounds against COX-2.</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div>		

(57)要約

薬理効果に優れ、胃粘膜障害等の副作用の軽減が期待される選択的なCOX-2阻害作用を示す抗炎症剤を見出すことを課題とする。本発明の一般式(1)



(式中、 R^1 は水素原子またはハロゲン原子、 R^2 および R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基または低級アルカノイルオキシ基、 R^4 はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、 X はイオウ原子、酸素原子またはNHであり、 Y は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である) で表される化合物は、優れた抗炎症作用を示し、また、胃、腎臓等に常在するCOX-1に対して阻害作用が弱く、炎症部位に誘導されるCOX-2に対して強い阻害作用を示す。したがって、本発明化合物を含有する薬剤は、選択的COX-2阻害剤として、胃粘膜障害等の副作用を発現しにくい抗炎症剤として提供され得る。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AM	アルメニア	FR	フランス	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AT	オーストリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SN	セネガル
AU	オーストラリア	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	UA	ウクライナ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UG	ウガンダ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	US	米国
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	UZ	ウズベキスタン
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	VN	ヴェトナム
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラビア
CH	スイス	IS	アイスランド	NL	オランダ	ZW	ジンバブエ
CI	コートジボアール	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CM	カメルーン	JP	日本	NZ	ニュージーランド		
CN	中国	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KR	韓国	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		
ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア		

明 細 書

ピラゾール誘導体およびそれを含有するCOX阻害剤

技術分野

本発明は、シクロオキシゲナーゼ（COX）-2阻害作用を有する新規なピラゾール誘導体またはその医薬的に許容される塩およびそれを含有する薬剤に関する。本発明化合物は、炎症および炎症に伴う種々の症状の治療に有効に使用できるものである。

背景技術

アスピリン、インドメタシンなどに代表される従来の非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）は、アラキドン酸からプロスタグランジン類を合成する酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することにより、炎症のケミカルメディエーターの1つであるプロスタグランジン類の生合成を抑え、抗炎症作用を発揮することが知られている。しかし、プロスタグランジン類は、炎症以外に胃酸分泌の抑制、粘膜血流の増加等を始め、様々な生理作用に関わっており、従来のNSAIDは炎症以外の生理作用に係るプロスタグランジン類の生合成も抑制するため、胃粘膜障害や腎障害などの副作用を発現する頻度が高く、しばしばその臨床利用が制限されていた。

最近になって、COXにはアイソザイムが存在することが明らかとなった。すなわち、従来知られていた胃や腎臓等に常時存在するCOXはCOX-1と呼ばれ、新たに発見された炎症部位において誘導されるCOXはCOX-2と名付けられた。従来のNSAIDは、このCOX-1、COX-2の両者を阻害するため前記の副作用が現れたものと考えられる。そこで、このCOX-2の選択的な阻害剤であれば、目的とする抗炎症作用が優位に発現されるので、非選択的COX阻害作用を有する従来のNSAIDで見られた前記の副作用が軽減されることが期待される。

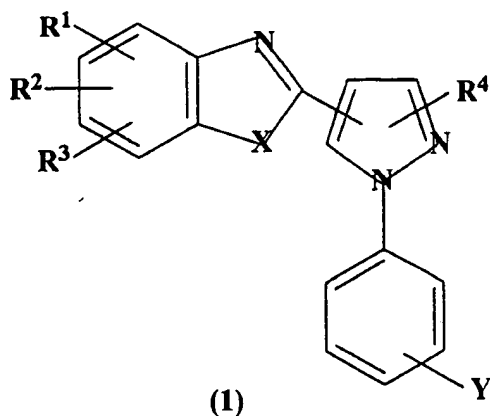
このような観点から、現在まで、選択的COX阻害剤の探索を目的として幾つかの化合物が合成されている。これらの中で、抗炎症作用を有するピラゾール誘導体としては、例えば、特開平1-52758号、特開平3-141261号および特開平5-246997号等に記載の化合物が知られており、また、PCT出願公開9515315号、PCT出願公開9515316号およびPCT出願公開9515318号等には、一部選択的なCOX-2阻害作用を有し抗炎症活性を示すピラゾール誘導体が開示されている。

しかし、これらの化合物群も上記課題を解決する上で未だ十分なものとは言えず、薬理効果および安全性の面でさらに優れた、より選択的なCOX-2阻害作用を示す抗炎症剤の出現が望まれている。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するために種々の化合物について検討した結果、ベンゾチアゾール基などの含窒素複素環基を有する新規なピラゾール誘導体が、選択的なCOX-2阻害作用を示すことを見出し、さらに検討の結果、本発明化合物が薬理効果および安全性の面で従来のNSAIDないしCOX阻害剤よりも優れていることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)

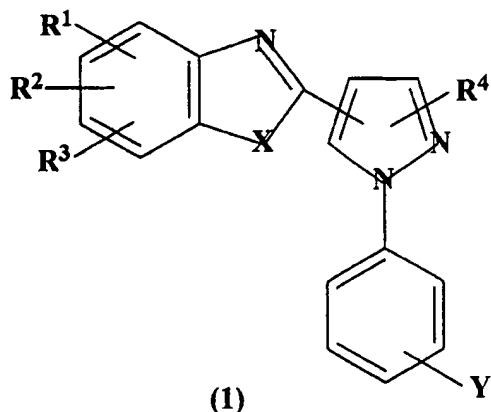


(式中、 R^1 は水素原子またはハロゲン原子、 R^2 および R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基または低級アルカノイルオキシ基、 R^4 はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、 X はイオウ原子、酸素原子またはNHであり、 Y は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩；及び該化合物またはその医薬的に許容される塩と医薬的に許容される担体とを含有する医薬組成物を提供する。

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物は、以下に示すようにピラゾール環に、①ベンゾチアゾール基、ベンゾキサゾール基およびベンズイミダゾール基からなる群から選択された含窒素複素環基（以下、本明細書では「ベンズアゾール基」と称することもある）および②低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基およびスルファモイル基からなる群から選択された含イオウ置換基で置換されたフェニル基を有する化合物であり、本発明の実施形態は以下のとおりである。

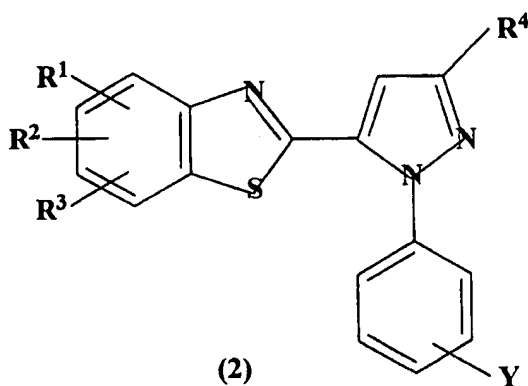
1) 一般式 (1)



(式中、 R^1 は水素原子またはハロゲン原子、 R^2 および R^3 は、水素原子、ハ

ロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基または低級アルカノイルオキシ基、 R^4 はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、 X はイオウ原子、酸素原子またはNHであり、 Y は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩；

2) 一般式(2)



(式中、 R^1 は水素原子またはハロゲン原子、 R^2 および R^3 は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基または低級アルカノイルオキシ基、 R^4 はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、 Y は低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩；

3) R^4 がハロ低級アルキル基であり、 Y が低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である上記2)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩；

4) 上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物；

5) 上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有するC OX-2阻害剤；および

6) 上記1)に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症剤。

上記一般式(1)および(2)で表される化合物の定義において、ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、好ましくはフッ素原子である。上記低級アルキル基とは、炭素原子数1～3個のアルキル基であり、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基またはイソプロピル基である。上記低級アルコキシ基とは、炭素原子数1～3個のアルコキシ基であり、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはイソプロポキシ基である。上記低級アルカノイルオキシ基とは、炭素原子数2～4個のアルカノイルオキシ基であり、具体的にはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基またはイソブチリルオキシ基である。

上記ハロ低級アルキル基とは、ハロゲン原子で置換された低級アルキル基であり、具体的にはフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、ペンタフルオロエチル基、ヘプタフルオロプロピル基、ジフルオロクロロメチル基、ジクロロフルオロメチル基、ジフルオロエチル基、ジフルオロプロピル基、ジクロロプロピル基、ブロモメチル基、ブロモエチル基等である。

上記低級アルキルチオ基とは、炭素原子数1～3個のアルキルチオ基であり、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基またはイソプロピルチオ基である。上記低級アルキルスルホニル基とは、炭素原子数1～3個のアルキルスルホニル基であり、具体的にはメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基またはイソプロピルスルホニル基である。

本発明における好ましい化合物は、上記一般式(1)で表される化合物であるが、より好ましい化合物としては上記一般式(2)で表される化合物が挙げられる。さらに好ましい化合物を挙げるならば、上記一般式(2)において、R¹がハロ低級アルキル基であり、Yが低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である化合物である。

本発明の具体的な化合物としては以下の化合物が例示される。

- ・ 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール
- ・ 4 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール
- ・ 5 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール
- ・ 6 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール
- ・ 7 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール
- ・ 6 - クロロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール
- ・ 6 - メトキシ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール
- ・ 4 - [5 - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - [5 - (4 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - [5 - (5 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - [5 - (6 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - [5 - (7 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - [5 - (6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - [5 - (6 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 6 - メチル - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオ

ロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

- ・ 4- [5- (6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4- [5- (7-クロロベンゾチアゾール-2-イル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 6-フルオロ-5-メチル-2-[1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 4- [5- (6-フルオロ-5-メチルベンゾチアゾール-2-イル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4- [5- (4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

また、上記例示化合物のそれぞれの3-トリフルオロメチル基を3-ジフルオロメチル基または3-ペンタフルオロエチル基に変えた以下の化合物が本発明の具体的な化合物として例示される。

- ・ 2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 4-フルオロ-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 5-フルオロ-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 6-フルオロ-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 7-フルオロ-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 6-クロロ-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 6-メトキシ-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール
- ・ 4- [5- (ベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-

ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 6-メチル-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

・ 4- [5- (6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (7-クロロベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 6-フルオロ-5-メチル-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

・ 4- [5- (6-フルオロ-5-メチルベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 4- [5- (4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル) -3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

・ 6-メチル-2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-ペンタフルオロエチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

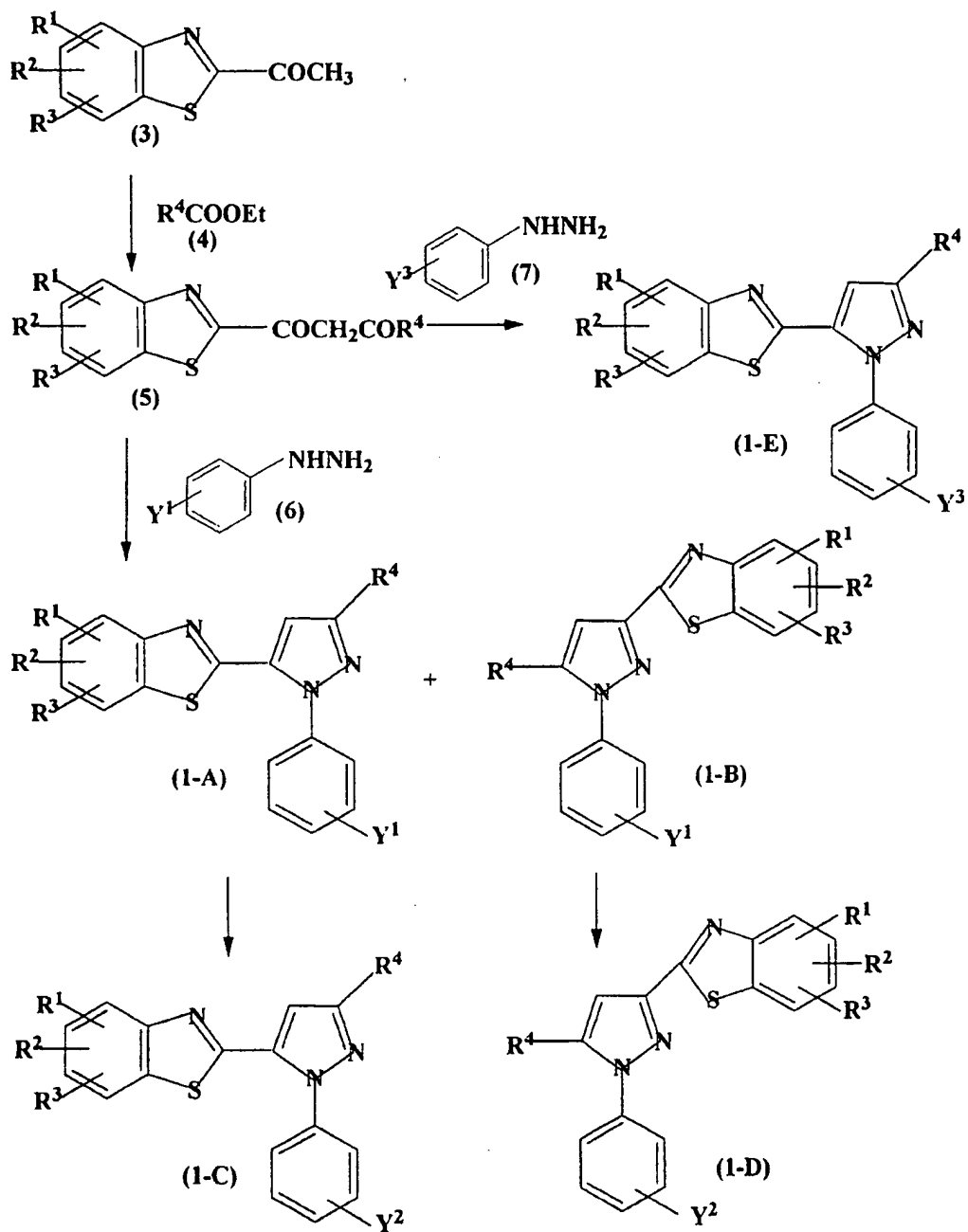
・ 4- [5- (6-メチルベンゾチアゾール-2-イル) -3-ペンタフルオロエチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

さらに、本発明の具体的な化合物として、次の化合物が例示される。

- ・ 4 - [5 - (6 - フルオロベンゾキサゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 4 - [5 - (6 - メチルベンゾキサゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 6 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾキサゾール
- ・ 6 - メチル - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾキサゾール
- ・ 4 - [5 - (7 - フルオロベンゾキサゾール - 2 - イル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 7 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾキサゾール
- ・ 6 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンズイミダゾール
- ・ 4 - [5 - (6 - フルオロベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド
- ・ 7 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンズイミダゾール
- ・ 4 - [5 - (7 - フルオロベンズイミダゾール - 2 - イル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド

本発明は、上記一般式(1)で表されるピラゾール誘導体の医薬的に許容される塩も含んでおり、このような塩としては、医学上もしくは薬学上からみて使用可能な無毒性ないし低毒性の無機酸および有機酸の塩が挙げられ、具体的には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が挙げられる。

本発明の化合物は、種々の方法で製造できるが、例えば一般式(1) (X=イオウ原子)の化合物は下記製造工程ないしその変法に従って製造することができる。



すなわち、まず、一般式(3) (式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記と同様)で表される化合物と、一般式(4) (式中、 R^4 は前記と同様)で表される化合物を、塩基の存在下、好ましくは窒素等の不活性気体雰囲気中で反応させることにより、一般式(5) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同様)で表される化合物が製造される。本反応に使用される塩基としては、アルカリ金属アルコキサイド、アルカリ金属水素化物、アルカリ金属アミドなどであり、具体的には、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられる。本反応は溶媒の存在下もしくは非存在下に行うことができるが、溶媒の存在下に反応を行う場合は反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であり、好適なものとしては、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、エーテル、塩化メチレン、ベンゼン、トルエン等が使用される。反応温度は $-80 \sim 100^\circ\text{C}$ 程度であり、好ましくは $-30^\circ\text{C} \sim$ 室温程度である。なお、一般式(3)で表される化合物は、公知の方法 [ブレティン オブ ケミカル ソサイアティ オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 61, 3637 (1988); ジャーナル オブ ケミカル ソサイアティ (J. Chem. Soc.), (C), 1971, 1747] 等により製造可能である。

次いで、一般式(5)で表される化合物と一般式(6) (Y^1 = 低級アルキルチオ基)で表される化合物またはその酸付加塩を反応させることにより、本発明の好適な一つの化合物である一般式(1-A) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Y^1 は前記と同様) および (1-B) (式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Y^1 は前記と同様) で表される化合物を製造することができる。

一般式(6)で表される化合物の酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の塩が挙げられる。本反応は、好ましくは溶媒の存在下に行われ、反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であるが、好適なものとしては、酢酸、エタノール、DMF等が使用される。反応温度は $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 程度であり、好適には $50^\circ\text{C} \sim$ 溶媒の還流温度程度である。

一般式(1-A)および(1-B)で表される本発明化合物は、1H-ピラゾール基の3位と5位の置換基の位置異性体であり、通常両者は混合物として得られるが、有機合成化学分野で通常採用される各種異性体の分離法により両者を分離することが可能である。すなわち、具体的な分離法としては、再結晶法、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等が挙げられる。

さらに、一般式(1-A)および(1-B)で表される化合物を酸化反応に付すことにより、それぞれ一般式(1-C)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同様であり、 Y^2 は低級アルキルスルホニル基である)および一般式(1-D)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同様であり、 Y^2 は低級アルキルスルホニル基である)で表される本発明の他の好適な化合物を製造することができる。本反応に用いられる酸化剤としては、m-クロロ過安息香酸、オキシソニ-過硫酸化合物、過酸化水素水、過ヨウ素酸等が挙げられる。本反応は、溶媒の存在下もしくは非存在下に行うことができ、溶媒の存在下に反応を行う場合は反応に悪影響を及ぼさない常用の溶媒が使用可能であるが、好適なものとして、塩化メチレン、クロロホルム、アセトン、水等が挙げられる。反応温度は-10~100℃程度であり、好適には0~50℃程度である。

なお、一般式(1-C)および(1-D)で表される化合物は、一般式(1-A)および(1-B)で表される化合物の混合物を上記と同様に酸化反応に付し、得られた一般式(1-C)および(1-D)で表される化合物の混合物を上記の方法で分離することにより製造することも可能である。

一方、一般式(5)で表される化合物と一般式(7)(Y^3 =低級アルキルスルホニルまたはスルファモイル基)で表される化合物またはその酸付加塩を反応させることにより、一般式(1-E)(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Y^3 は前記と同様である)で表される本発明の他の好適な化合物を製造することができる。本反応は上記一般式(5)で表される化合物と一般式(6)で表される化合物またはその酸付加塩の反応と上記同様の条件で行うことが可能である。

このように、上記一般式(2)で表される化合物は、1H-ピラゾール基の5位にベンゾチアゾール基を有する化合物であり、例えば、上記製造工程における一般式(1-A)、(1-C)および(1-E)の製造法に従って製造することができる。同時に、その異性体として一般式(1-B)および(1-D)の化合物が得られる。

上記製造工程は、一般式(1) (X=酸素原子またはNH)の化合物の製造にも同様に(ないしは適当なモディフィケーションを加えた形で)適用することができる。例えば、一般式(1)においてXがNHである場合は、必要に応じてベンズイミダゾール基の一方の窒素原子をベンジル基、アシル基、アルコキシカルボニル基などの通常有機合成化学分野で使用されるアミノ基の保護基で保護した上で上記製造工程を適用し、次いで当該保護基を脱離させることにより目的とする本発明化合物を製造することができる。

本発明の他の形態は、上記一般式(1)で表される化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする薬剤としてのCOX-2阻害剤および抗炎症剤に関する。

COXは生体内においてCOX-1およびCOX-2の2種類存在し、COX-1は胃、腎臓、血小板などに常時存在する構成酵素であり、COX-2は炎症時炎症部位に誘導される誘導酵素であることが知られている。本発明化合物は、COX-2には強い阻害作用を示すのに対し、胃、腎臓等に常在するCOX-1に対してはその阻害作用が弱いので、選択的に炎症部位におけるプロスタグランジン類の生合成を抑制することが可能であり、したがって、選択的COX-2阻害剤として、胃粘膜障害、腎障害等の副作用が発現しにくい抗炎症剤として有効に使用されるものである。

本発明化合物は上記のような選択的COX-2阻害作用を示すことより、炎症および炎症に伴う種々の症状、例えば浮腫、腫脹、疼痛および発熱などを抑制、改善することが可能である。加えて、本発明化合物の多くは比較的強い鎮痛作用を有するので、抗炎症剤としての使用のみならず、鎮痛性抗炎症剤としても使用し得るものである。さらに、本発明化合物は免疫調節作用を有するものであり、

このことは、本発明化合物が、免疫系が関与した炎症等の疾病の治療改善に有効に使用できるものであることを示している。具体的には、ベンゾチアゾール基の4位に置換基を有する化合物〔例：実施例6の4-フルオロ-2-〔1-（4-メチルスルホニルフェニル）-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル〕ベンゾチアゾール〕は、抗炎症作用を有するのみならず、免疫調節作用を評価する指標となる試験〔III型アレルギー反応であるアルサス（Arthus）反応およびIV型アレルギー反応であるオキサゾロン（oxazolone）誘発皮膚遅延型過敏症〕において、抑制作用を示し、免疫調節剤としての有用性が示唆された。すなわち、本発明の治療対象となる疾患としては、炎症および疼痛などの炎症に伴う種々の症状が挙げられ、その具体的な例としては、以下の疾患の炎症、疼痛、腫脹および発熱等が挙げられる：慢性関節リウマチ、その他の膠原病に伴う関節炎、変形性関節症、変形性脊椎症、腰痛症、腱・腱鞘炎、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、神経痛、かぜ症候群、上気道炎、気管支炎、後陣痛、骨盤内炎症、背盤内炎症、子宮付属器炎、月経困難症、膀胱炎、前立腺炎、前眼部炎症、手術・外傷・抜糸後の炎症、歯髄炎、歯根膜炎、带状疱疹、多形渗出性紅斑、結節性紅斑、遠心性環状紅斑、通風発作。

上記の疾患に対して、本発明の化合物は、単独で、好ましくは薬剤学的に許容される添加物を加えた製剤の形で投与され、その投与経路としては、経口および注射の経路のほか、眼、直腸、皮膚などの炎症部位等への局所投与による方法が採用される。上記製剤においては、いずれの投与経路による場合も、公知の製剤添加物から選択された成分（以下「製剤成分」ということもある）を使用することができる。例えば、経口投与による場合、上記添加物としては、経口剤を構成できる製剤成分であって本発明の目的を達成し得るものならばどのようなものでも良いが、通常は、賦形剤、結合材、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤など公知の製剤成分が選択される。具体的な経口剤としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤などが挙げられる。

また、注射による場合、上記添加物としては、水性注射剤もしくは非水性注射剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩

衝剤、安定剤、保存剤などの公知の製剤成分が使用されるが、さらに投与時に溶解あるいは懸濁して使用するための粉末注射剤を構成する公知の製剤成分であっても良い。

さらに、眼、直腸、皮膚などへの局所投与による場合、上記添加物としては、水性または非水性の液剤、ゲル剤および軟膏剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、緩衝剤、安定剤、保存剤、ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン、プラチスベース（商品名：米国スクイブ・アンド・サンズ社）、ウイテップゾル（商品名：ダイナマトノーベル社）などの公知の製剤成分が使用される。

上記製剤成分を使用して所望の経口剤、注射剤または局所投与剤を得るためには、自体公知の製造法、例えば、第十三改正日本薬局方（日局XIII）記載の製造法ないしこれに適当なモディフィケーションを加えた製造法を採用することができる。

上記本発明薬剤の投与対象は哺乳動物、特にヒトであり、その投与量は、本発明化合物の量に換算した場合、経口剤として使用する場合は、通常5～1,000mg（／日）程度であり、好ましくは10～500mg（／日）程度である。また、注射剤として使用する場合は、通常2～200mg（／日）程度であり、好ましくは5～100mg（／日）程度である。さらに、局所投与剤として使用する場合は、通常0.5～200mg（／日）程度であり、好ましくは1～100mg（／日）程度である。上記投与経路および投与量を具体的に決定する場面においては、患者の状態（一般的状態、病状、併発症の有無など）、年齢、性別、体重などを考慮してその経路および最適量が決められる。

試験例

次に、一般式(1)で表される本発明化合物の有効性及び安全性に関する薬理試験の方法・成績について例示、説明する。

試験例1. COX-1およびCOX-2阻害作用(1)

<方法>Tanakaらの方法[ジャパニーズ ジャーナル オブ ファーマコロジー (Jpn. J. Pharmacol.), 67, 305-314 (1995)]に従い、COX-1およびCOX-2としてカイマン ケミカル社(Cayman Chemical)の部分精製酵素を使用し、基質である $[^14\text{C}]$ -アラキドン酸から生成する $[^14\text{C}]$ -プロスタグランジン E_2 の放射活性を測定し、結果を表1に示した。表1の IC_{50} 値(μM)はCOX-1およびCOX-2の活性をそれぞれ50%抑制する試験化合物の濃度を表し、COX-1/COX-2はそれぞれの IC_{50} 値の比を表す。

表1

試験化合物	COX 阻害活性 $\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$		COX-1/COX-2
	COX-1	COX-2	
実施例2	>100	0.38	>263
実施例6	>100	4.3	>23.3
実施例8	>100	0.34	>294
実施例10	>100	0.54	>185
実施例11	>100	0.48	>208
実施例13	47	0.33	142
SC-58125*	>100	0.17-0.47	>213
YM-177*	5.2	0.049	106

*SC-58125=5-(4-フルオロフェニル)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール; YM-177=4-[5-(4-メチルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

<結果>表1からわかるように、本発明化合物はCOX-2に対し選択的な阻害活性を示している。

試験例 2. アジュバント関節炎抑制作用 (1)

＜方法＞Theisen-Poppらの方法 [エイジェンツ アクションズ (Agents Actions), 42, 50-55(1994)] に従い、ラットのアジュバント惹起関節炎に対する作用を試験した。アジュバントとしては *Mycobacterium butyricum* の乾燥死菌 (Difco) を流動パラフィンに 1% の濃度で懸濁したものをを用い、雄性フィッシャーラット (1 群 5～6 匹) の右後肢足趾皮下に 50 μ l を注入することによって関節炎を惹起した。試験化合物は 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁し、関節炎惹起当日と惹起後 3、7、10、14、17、20 日の合計 7 回 5 mg/kg の用量で経口投与した。第 21 病日に体重および左右後肢足浮腫を測定するとともに全身の炎症状態をスコア化した。また脾臓、胸腺を摘出して湿重量を測定し、体重 100 g あたりの相対重量を求めた。結果は表 2 に示した。

表 2

試験化合物	体重増加抑制に対する阻害率 (%)	浮腫抑制率 (%)		炎症スコア抑制率 (%)	相対重量の変化に対する抑制率 (%)	
		左後肢足 (非炎症足)	右後肢足 (炎症足)		胸腺	脾臓
実施例 2	75.9	91	94	97	56.7	2.5
実施例 4	78.7	91	83	100	148.9	2.9
実施例 6	104.6	105	84	97	130.3	42.6
実施例 13	48.6	76	71	78	71.3	-10.5
SC-58125	96.9	95	76	96	111.2	11.9
YM-177	25.5	65	37	44	33.7	-19.7
イントマジン	19.8	75	43	51	-75.8	-45.3

＜結果＞表 2 からわかるように、本発明化合物は炎症足および非炎症足のいずれにおいても優れた浮腫抑制作用を示し、また、全身の炎症スコアにおいても優れた抑制作用を示した。さらに、試験期間中、本発明化合物投与群はいずれも良好な体重増加を示した。

試験例 3. 酢酸ライジング法における鎮痛作用

<方法> ddY 系雄性マウスに 0.7% 酢酸溶液を 10 ml/kg 体重になるように腹腔内投与し、投与 10 分後より 10 分間に発現するライジングの回数を疼痛の指標として計数した。試験化合物は酢酸投与の 10 分前または 30 分前に経口投与した。結果は表 3 に示した。

表 3

試験化合物	投 与 量 (mg/kg)	ライジング反応の抑制率 (%)	
		投与時期 1) *	投与時期 2) *
実施例 2	10	49	57
SC-58125	30	22	
YM-177	30		17
インドメタシン	3		28

* 投与時期 1) = 酢酸投与の 10 分前に試験化合物を経口投与。

投与時期 2) = 酢酸投与の 30 分前に試験化合物を経口投与。

<結果> 表 3 からわかるように、本発明化合物は優れた鎮痛活性を示している。

試験例 4. 毒性試験

<方法> 用量を漸増させる方法で試験を行い、ICR 系雄性マウス（5 週齢）を 10 日間予備飼育後使用した。群構成は対照群、本発明化合物投与群、YM-177 投与群（各群 5 匹）とした。試験化合物は 0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁し、1 日目に 125 mg/kg、2 日目に 250 mg/kg、3 日目に 500 mg/kg、4 日目に 1,000 mg/kg の用量で投与した。対照群には、0.5% CMC-Na 水溶液を 10 ml/kg の用量で投与した。投与開始後より 5 日目まで毎日、マウスの生死を観察するとともに体重を測定した。

<結果> いずれの群においても試験化合物投与による死亡は認められず、また本発明化合物投与群、YM-177 投与群ともに体重は対照群と同様に推移し、毒性所見は認められなかった。

試験例 5. COX-1 および COX-2 阻害作用 (2)

<方法>上記試験例 1 と同様の試験方法で、本発明化合物および対照化合物（インドメタシン）について COX-1 および COX-2 に対する IC_{50} 値およびそれらの IC_{50} 値の比を求め、表 4 に示した。

表 4

試験化合物	COX 阻害活性 $IC_{50}(\mu M)$		COX-1/COX-2
	COX-1	COX-2	
実施例 14	>100	0.056	>1786
実施例 16	>100	0.58	>172
実施例 17	>100	0.16	>625
実施例 18	>100	0.16	>625
実施例 21	22	0.057	386
実施例 22	>100	0.05	>2000
実施例 23	>100	0.11	>909
実施例 24	1.8	0.086	21
実施例 25	>100	0.4	>250
実施例 26	>100	0.13	>769
実施例 27	33	0.053	623
実施例 28	>100	0.084	>1190
実施例 29	>100	0.012	>8333
実施例 31	>100	0.24	>417
実施例 32	>100	0.37	>270
実施例 33	>100	0.13	>769
実施例 41	>100	0.24	>417
インドメタシン	0.12-0.42	0.22-2.1	-

<結果>表 4 からわかるように、本発明化合物は COX-2 に対し選択的で優れた阻害活性を示している。

試験例 6. アジュバント関節炎抑制作用 (2)

<方法>アジュバントとして、Mycobacterium tuberculosis H37 RA の乾燥死菌を流動パラフィンに1%の濃度で懸濁したものをを用い、雄性F344/Du (フィッシャー)系ラット(1群5~6匹)の右後肢足蹠皮下に50 μ lを注入することによって関節炎を惹起した。試験化合物は0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、関節炎惹起当日から1日1回1mg/5ml/kgの用量で17日間連続経口投与した。最終投与の翌日に、体重および左右後肢足浮腫を測定するとともに、全身の炎症状態をスコア化した。また脾臓、胸腺を摘出して湿重量を測定し、体重100gあたりの相対重量を求めた。結果は表5に示した。

表5

試験化合物	体重増加抑制に対する阻害率 (%)	浮腫抑制率 (%)		炎症スコア抑制率 (%)	相対重量の変化に対する抑制率 (%)	
		左後肢足 (非炎症足)	右後肢足 (炎症足)		胸腺	脾臓
実施例 18	75	116	84	91	48	48
実施例 29	73	124	82	86	80	25
YM-177	21	60	41	49	59	15

<結果>表5からわかるように、本発明化合物は炎症足および非炎症足のいずれにおいても優れた浮腫抑制作用を示し、また、全身の炎症スコアにおいても優れた抑制作用を示した。さらに、試験期間中、本発明化合物投与群はいずれも良好な体重増加を示した。

試験例 7. アルサス反応抑制作用

<方法>ラット抗白卵アルブミン血清を次の方法により作製した。すなわち、1mlの生理食塩水に溶解した1mgの卵白アルブミンを2分してSD系雄性ラット大腿部の筋肉内に投与し、同時にadjuvant complete freundとしてMycobacterium butyricum の0.05%懸濁液を0.5ml腹腔内投与した。3日後に同じ操作を繰り返し、最初の感作12日後に抗血清を得た。

アルサス反応は、SD系雄性ラット（1群4匹）に卵白アルブミン0.5mg/ml/ラットを静脈内投与し、直ちにラット抗卵白アルブミン血清100 μ lを左後肢足蹠皮下に投与して惹起した。2時間後に左後肢容積をプレテンシモメーターを用いて測定し、反応惹起前と比べた容積の増加量を求めた。試験には、本発明化合物（実施例6の化合物）および対照化合物（プレドニゾン）をそれぞれ50mg/kgおよび10mg/kgの用量で用い、試験化合物は、0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、卵白アルブミン投与1時間前に経口投与した。コントロール群には、0.5%CMC-Na水溶液のみを投与した。なお、有意差検定はDunnett's multiple range testで行った。

<結果>浮腫による左後肢容積の増加量は、コントロール群において、(0.74 \pm 0.06)mlであるのに対して、本発明化合物投与群およびプレドニゾン投与群では、それぞれ(0.54 \pm 0.04)mlおよび(0.51 \pm 0.02)mlであり、それぞれ27%および31%の浮腫抑制率を示し、これらの浮腫抑制作用は危険率1%以下で有意差が認められた。

以上より、本発明化合物は、免疫調節作用を評価する指標となる試験法であるアルサス反応（即時型のIII型アレルギー反応）に対して、優れた抑制作用を示した。

試験例8. オキサゾン誘発皮膚遅延型過敏症抑制作用

<方法>予め腹部および胸部を剃毛しておいたマウス（1群5～6匹）に、1%オキサゾン溶液（エタノール：アセトン＝3：1）150 μ lを塗布して感作を行った。感作4日後に0.8%オキサゾン溶液（オリーブオイル）10 μ lをマウスの左耳介に塗布して反応を惹起し、24時間後の耳介厚をダイヤルゲージ（Mitsutoyo製）を用いて測定した。チャレンジ直前の耳介厚を差し引いた値を反応の指標とした。試験には、本発明化合物（実施例6の化合物）および対照化合物（プレドニゾン）をそれぞれ30mg/kgおよび10mg/kgの用量で用い、試験化合物は0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、感作翌日より4日間連続経口投与し、最終投与の1時間後にチャレンジを行った。コントロール群には、0.5%CMC-Na水溶液のみを投与した。

<結果>浮腫によるマウス耳介厚の増加は、コントロール群において、 (0.12 ± 0.03) mmであるのに対して、本発明化合物投与群およびプレドニゾン投与群では、それぞれ (0.06 ± 0.01) mmおよび (0.04 ± 0.01) mmであり、それぞれ48%および70%の浮腫抑制率を示した。

以上より、本発明化合物は、免疫調節作用を評価する指標となる試験法であるオキサゾン誘発皮膚遅延型過敏症（細胞性免疫が関与するIV型アレルギー反応）において、優れた抑制作用を示した。

実施例

以下に実施例を挙げ、本発明を具体的に説明するが、本発明は実施例に限定されることなく様々な態様が含まれることは理解されるべきである。

実施例1

6-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールおよび6-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル]ベンゾチアゾール

1) 窒素雰囲気下、ナトリウムメトキシド $(0.581\text{ g}, 1.08\text{ mmol})$ のTHF (15 ml) 懸濁液にエチルトリフルオロアセテート $(1.456\text{ g}, 10.2\text{ mmol})$ THF (7 ml) 溶液を加えた後、氷冷下2-アセチル-6-フルオロベンゾチアゾール $(2.00\text{ g}, 10.2\text{ mmol})$ THF溶液 (25 ml) を滴下した。室温で1.5時間攪拌し、反応液を濃縮して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン $(1.26\text{ g}, 42\%)$ を得た。

NMR (CDCl_3 -DMSO- d_6) δ : 6.85 (1H, s), 7.23 (1H, app dt, $J=2.6\text{ Hz}, 8.9\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=2.6\text{ Hz}, 8.2\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=4.6\text{ Hz}, 8.9\text{ Hz}$);

mp 175-178 °C

2) 1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン (820 mg、2.82 mmol) と 4-メチルチオフェニルヒドラジン (529.5 mg、3.43 mmol) を酢酸 (23 ml) 中 100°C で 13 時間攪拌した。放冷後濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより 6-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール (500 mg、43%) および 6-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル]ベンゾチアゾール (58 mg、5%) を得た。

6-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール: NMR(CDCl₃) δ: 2.55 (3H, s), 7.28 (1H, app dt, J=2.6Hz, 8.9Hz), 7.32 (1H, s), 7.31-7.44 (4H, m), 7.50 (1H, dd, J=2.6Hz, 7.9Hz), 7.98 (1H, dd, J=4.6Hz, 8.9Hz); mp 135-137°C

6-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル]ベンゾチアゾール: NMR(CDCl₃) δ: 2.56 (3H, s), 7.25 (1H, app dt, J=2.6Hz, 8.9Hz), 7.34-7.53 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J=2.6Hz, 8.2Hz), 8.03 (1H, dd, J=4.6Hz, 8.9Hz); mp 195-196°C

実施例 2

6-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

6-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール (20 mg、0.5 mmol) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に氷冷下、70% m-クロロ過安息香酸 (24 mg) の塩化メチレン (1 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、水、重曹、水の順に洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去し、得られた残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して 6-フルオロ-

2- [1- (4-メチルスルホニルフェニル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール (15mg、69%) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.11 (3H, s), 7.23 (1H, app dt, J=2.6Hz, 8.9Hz), 7.58 (1H, dd, J=2.3Hz, 7.69Hz), 7.72-8.10 (4H, m), 7.90 (1H, dd, J=4.6Hz, 8.9Hz); mp 194-196°C

実施例3

5-フルオロ-2- [1- (4-メチルチオフェニル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾールおよび5-フルオロ-2- [1- (4-メチルチオフェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチアゾール

1) 原料として2-アセチル-5-フルオロベンゾチアゾールを用い、実施例1と同様に操作し、次の化合物を得た。

1- (5-フルオロベンゾチアゾール-2-イル) -4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン: NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 6.77 (1H, s), 7.22 (1H, app dt, J=2.6Hz, 8.9Hz), 7.76 (1H, dd, J=2.3Hz, 9.6Hz), 7.87 (1H, dd, J=5.1Hz, 8.9Hz)

2) 上記化合物に4-メチルチオフェニルヒドラジンを作用させ、実施例1と同様に操作し次の化合物を得た。

5-フルオロ-2- [1- (4-メチルチオフェニル) -3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール: NMR (CDCl₃) δ : 2.55 (3H, s), 7.20 (1H, app dt, J=2.6Hz, 8.9Hz), 7.33 (1H, s), 7.32-7.44 (4H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.6Hz, 9.2Hz), 7.74 (1H, dd, J=5.3Hz, 8.9Hz); mp 168-169°C

5-フルオロ-2- [1- (4-メチルチオフェニル) -5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル] ベンゾチアゾール: NMR (CDCl₃) δ : 2.56 (3H, s), 7.25 (1H, app dt, J=2.6Hz, 8.9Hz), 7.33-7.52 (4H, m), 7.53 (1H, s), 7.76 (1H, dd, J=2.6Hz, 9.6Hz), 7.85 (1H, dd, J=5.0Hz, 8.9Hz); mp 210-211°C

実施例4

5-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフル
オロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

5-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチ
ル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール(401mg、0.98mmol
)を用い、実施例2と同様に操作し酢酸エチルおよびイソプロピルエーテルから
結晶化させ5-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-
トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール(358
mg、83%)を白色結晶として得た。NMR(CDCl₃) δ :3.12(3H, s), 7.27(1H, dd,
J=2.3Hz, 8.9Hz), 7.63(1H, dd, J=2.3Hz, 8.9Hz), 7.73-8.09(4H, m), 7.84
(1H, dd, J=4.9Hz, 8.9Hz); mp204-205 °C

実施例5

4-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメ
チル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

1) 原料として2-アセチル-4-フルオロベンゾチアゾールを用い、実施
例1と同様に操作し次の化合物を得た。

1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオ
ロブタン-1,3-ジオン:NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ :6.88(1H, s),
7.13-7.23(1H, m), 7.38(1H, dt, J=4.6Hz, 7.9Hz), 7.65(1H, app d,
J=7.3Hz)

2) 上記化合物に4-メチルチオフェニルヒドラジンを作用させ、実施例1と
同様に操作し次の化合物を得た。

4-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメ
チル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール:NMR(CDCl₃) δ :
2.55(3H, s), 7.18-7.25(1H, m), 7.33-7.45(4H, m), 7.36(1H, s),
7.38-7.60(2H, m)

実施例6

4-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

上記実施例5の2)で得られた4-フルオロ-2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールを、実施例2と同様に酸化反応に付し、4-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールを得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.12 (3H, s), 7.18-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.43 (1H, dt, J=4.6Hz, 8.1Hz), 7.67 (1H, app d, J=8.3Hz), 7.76-8.10 (4H, m) ; mp 208-209°C

実施例7

2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

1) 原料として2-アセチルベンゾチアゾールを用い、実施例1と同様に操作し次の化合物を得た。

1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオン: NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 6.73 (1H, s), 7.40-7.60 (2H, m), 7.96-8.15 (2H, m)

2) 上記化合物に4-メチルチオフェニルヒドラジンを作用させ、実施例1と同様に操作し次の化合物を得た。

2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール: NMR (CDCl₃) δ : 2.55 (3H, s), 7.31-7.44 (4H, m), 7.32-7.54 (3H, m), 7.83 (1H, app d, J=8.6Hz), 8.03 (1H, app d, J=7.6Hz)

実施例 8

2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

実施例 7 の 2) で得られた 2-[1-(4-メチルチオフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾールを、実施例 2 と同様に酸化反応に付し、2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾールを得た。
NMR(CDCl₃) δ: 3.11 (3H, s), 7.26 (1H, s), 7.44-7.57 (2H, m), 7.74-8.08 (4H, m), 7.89-7.98 (2H, m)

実施例 9

6-メトキシ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

4, 4, 4-トリフルオロ-1-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル) ブタン-1, 3-ジオン (300 mg, 1.0 mmol) および塩酸 4-メチルスルホニルフェニルヒドラジン (260 mg, 1.1 mmol) の混合物をエタノール (50 ml) 中で 3.5 時間加熱還流した。放冷後、析出した結晶を濾取し、エタノールおよび酢酸エチル-イソオクタンより再結晶し 6-メトキシ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール (350 mg, 77%) を得た。

NMR(CDCl₃) δ: 3.11 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J=2.3Hz, 8.6Hz), 7.20 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=2.3Hz), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz), 7.82 (1H, d, J=8.6Hz), 8.04 (2H, d, J=8.6Hz); mp 217-218°C

実施例 10

6-クロロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

4, 4, 4-トリフルオロ-1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル) ブタン-1, 3-ジオンを原料として用い、実施例 9 と同様に操作して 6-クロ

ロー 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾールを得た。

NMR(CDCl₃) δ: 3.11(3H, s), 7.26(1H, s), 7.48(1H, dd, J=2.3Hz, 9.0Hz), 7.73-7.89(4H, m), 8.06(2H, d, J=8.5Hz); mp 195-196 °C (エタノール)

実施例 11

4 - [5 - (6 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として 4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (6 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル) ブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - スルファモイルフェニルヒドラジンをを用い、実施例 9 と同様に操作して 4 - [5 - (6 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(CDCl₃) δ: 3.88(3H, s), 5.03(2H, bs), 7.11(1H, dd, J=2.3Hz, 8.9Hz), 7.20(1H, s), 7.31(2H, d, J=2.3Hz), 7.68(2H, d, J=8.6Hz), 7.83(1H, d, J=8.9Hz), 8.01(2H, d, J=8.6Hz); mp 236-237°C (酢酸エチル - イソオクタン)

実施例 12

4 - [5 - (6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として、4, 4, 4 - トリフルオロ - 1 - (6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル) ブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - スルファモイルフェニルヒドラジンをを用い、実施例 9 と同様に操作して 4 - [5 - (6 - クロロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ: 6.91(2H, bs), 7.30-7.49(2H, m), 7.63(2H, d, J=8.9Hz), 7.88-7.91(2H, m), 8.05(2H, d, J=8.9Hz); mp 254-255°C (エタノール)

実施例 13

4-〔5-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル〕ベンゼンスルホンアミド

4, 4, 4-トリフルオロ-1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)ブタン-1, 3-ジオン(800mg、2.7mmol)および4-スルファモイルフェニルヒドラジン(720mg、3.8mmol)の混合物を酢酸(10ml)中で16時間加熱還流した。反応液を冷却後、水に注ぎ込み塩化メチレンで抽出した。有機層を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、分離精製することによって4-〔5-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル〕ベンゼンスルホンアミド(510mg、42%)を無色針状晶として得た。

NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 6.70(2H, bs), 7.22-7.39(2H, m), 7.57-7.67(3H, m), 7.91-7.96(1H, m), 8.05(2H, d, J=8.6Hz); mp 260-261°C (トルエン)

実施例 14

4-〔5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル〕ベンゼンスルホンアミド

実施例 7. 1) で得られた1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオンを実施例 9 と同様に操作して塩酸4-スルファモイルフェニルヒドラジンと反応させ、4-〔5-(ベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル〕ベンゼンスルホンアミドを得た(収率44%)。

NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 7.17(2H, s), 7.33(1H, s), 7.45-7.68(4H, m), 7.92-8.08(4H, m); mp 254-256°C (DMF-エタノール)

実施例 15

6-メチル-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

原料として、1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオンおよび塩酸4-メチルスルホニルフェニルヒドラジンをを用い、実施例9と同様に操作して6-メチル-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールを得た(収率47%)。

NMR(CDCl₃) δ: 2.51(3H, s), 3.10(3H, s), 7.22(1H, s), 7.52(1H, d, J=8.2Hz), 7.69(1H, s), 7.73-7.76(3H, m), 7.83(1H, d, J=8.2Hz), 8.04(2H, d, J=8.9Hz); mp 202.5-203.5 °C (エタノール)

実施例 16

4-[5-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオンおよび塩酸4-スルファモイルフェニルヒドラジンをを用い、実施例9と同様に操作して、4-[5-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミドを得た(収率36%)。

NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ: 2.50(3H, s), 6.63(2H, s), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.39(1H, s), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.68(1H, s), 7.84(1H, d, J=8.5Hz), 8.03(2H, d, J=8.6Hz); mp 257-258 °C (エタノール)

実施例 17

7-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

原料として、1-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオンおよび塩酸4-メチルスルホニル

フェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して 7-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールを得た (収率 38%)。

NMR(CDCI₃) δ : 3.11 (3H, s), 7.19 (1H, app t, J=8.3Hz), 7.28 (1H, s), 7.49 (1H, dt, J=5.3Hz, 8.3Hz), 7.73-7.78 (3H, m), 8.04-8.05 (2H, m) ; mp 186.5-187.5°C (メタノール-水)

実施例 18

4-[5-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸 4-メチルスルホニルフェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して、4-[5-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドを得た (収率 88%)。

NMR(DMSO-d₆) δ : 7.46 (1H, app t, J=8.3Hz), 7.59 (2H, bs), 7.61 (1H, dt, J=5.6Hz, 8.3Hz), 7.82-7.85 (1H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.96-8.00 (2H, m) ; mp 251-253°C (メタノール-水)

実施例 19

6-フルオロ-5-メチル-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

原料として、1-(6-フルオロ-5-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸 4-メチルスルホニルフェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して、6-フルオロ-5-メチル-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールを得た (収率 41%)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.40-2.41 (3H, m), 3.11 (3H, s), 7.21 (1H, s), 7.50-7.53

(2H, m), 7.72-7.77(3H, m), 8.03-8.08(2H, m) ; mp 193-194°C (エタノール)

実施例 20

4 - [5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として、1 - (6 - フルオロ - 5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - スルファモイルフェニルヒドラジンをうい、実施例 9 と同様に操作して、4 - [5 - (6 - フルオロ - 5 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドを得た (収率 33%)。NMR (DMSO-d₆) δ : 2.35 (3H, m), 7.58(1H, s), 7.79-8.06(7H, m) ; mp 224-225°C (エタノール)

実施例 21

4 - [5 - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として、1 - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - スルファモイルフェニルヒドラジンをうい、実施例 9 と同様に操作して、4 - [5 - (ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] ベンゼンスルホンアミドを得た (収率 37%)。

NMR(CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 6.86(1H, t, J=54.5Hz), 7.12(2H, s), 7.25(1H, s), 7.43-7.66(4H, m), 7.92-8.06(4H, m) ; mp 247-249°C (DMF-エタノール)

実施例 22

6 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール

原料として、1 - (6 - フルオロベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - メチルスルホニルフェニルヒド

ラジンをうい、実施例 9 と同様に操作して、6-フルオロ-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールを得た(収率 65%)。

NMR(DMSO-d₆) δ: 3.30(3H, s), 7.23(1H, t, J=54.1Hz), 7.38-7.46(1H, m), 7.56(1H, s), 7.83-7.88(2H, m), 7.94-7.99(1H, m), 8.05-8.13(3H, m);

mp 204-206°C (エタノール)

実施例 2 3

4-[5-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸 4-スルファモイルフェニルヒドラジンをうい、実施例 9 と同様に操作して、4-[5-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドを得た(収率 57%)。

NMR(DMSO-d₆) δ: 7.22(1H, t, J=54.1Hz), 7.39-7.47(1H, m), 7.53(1H, s), 7.56(2H, brs), 7.75-7.80(2H, m), 7.93-8.00(3H, m), 8.09-8.13(1H, m);

mp 255°C (エタノール-水)

実施例 2 4

4-[5-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸 4-スルファモイルフェニルヒドラジンをうい、実施例 9 と同様に操作して、4-[5-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル]ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(DMSO- d_6) δ : 7.23 (1H, t, $J=54.1\text{Hz}$), 7.56 (2H, bs), 7.57 (1H, s),
7.56-7.60 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.93-7.97 (3H, m), 8.36 (1H, d,
 $J=2.3\text{Hz}$) ; mp 242-244°C (トルエン)

実施例 2 5

4 - [3 - ジフルオロメチル - 5 - (6 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として、1 - (6 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - スルファモイルフェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して、4 - [3 - ジフルオロメチル - 5 - (6 - メトキシベンゾチアゾール - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドを得た (収率 15%)。

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.83 (3H, s), 7.21 (1H, t, $J=54.1\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd,
 $J=2.6, 8.9\text{Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.56 (2H, s), 7.74-7.77 (3H, m), 7.83
(1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$) ; mp 211-212 °C (エタノール)

実施例 2 6

6 - メチル - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾール

原料として、1 - (6 - メチルベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - メチルスルホニルフェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して、6 - メチル - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - ジフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾチアゾールを得た (収率 84%)。

NMR(CDC l_3) δ : 2.51 (3H, s), 3.10 (3H, s), 6.80 (1H, t, $J=54.8\text{Hz}$), 7.19
(1H, s), 7.33 (1H, app d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.68 (1H, bs), 7.71-7.74 (2H, m),
7.81 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.01-8.04 (2H, m) ; mp 183-184°C (エタノール)

実施例 27

4- [3-ジフルオロメチル-5-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸4-スルファモイルフェニルヒドラジンを用い、実施例9と同様に操作して、4- [3-ジフルオロメチル-5-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.45 (3H, s), 7.20 (1H, t, $J=54.1\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.57 (2H, s), 7.75 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$); mp 235-236 °C (エタノール)

実施例 28

7-フルオロ-2- [1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾール

原料として、1-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸4-メチルスルホニルフェニルヒドラジンを用い、実施例9と同様に操作して、7-フルオロ-2- [1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル] ベンゾチアゾールを得た (収率 63%)。

NMR(CDC Cl_3) δ : 3.11 (3H, s), 6.81 (1H, t, $J=54.8\text{Hz}$), 7.09 (1H, app t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.48 (1H, dt, $J=5.4\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.72-7.75 (3H, m), 8.03-8.07 (2H, m); mp 193-195°C (メタノール)

実施例 29

4- [5-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として1-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフ

ルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸 4-スルファモイルフェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して、4-[5-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミドを得た (収率 49%)。

NMR(DMSO- d_6 - D_2O) δ : 7.21 (1H, t, $J=54.1$ Hz), 7.43 (1H, app t, $J=8.9$ Hz), 7.62 (1H, dt, $J=5.6$ Hz, 8.1Hz), 7.62 (1H, s), 7.77-7.80 (2H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.97-8.01 (2H, m); mp 246-248°C (トルエン)

実施例 30

4-[5-(7-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として 1-(7-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸 4-スルファモイルフェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して、4-[5-(7-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(DMSO- d_6) δ : 7.24 (1H, t, $J=54.1$ Hz), 7.56-7.68 (5H, m), 7.80 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.91-7.97 (3H, m); mp 238-239°C (エタノール)

実施例 31

4-[3-ジフルオロメチル-5-(7-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として 1-(7-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸 4-スルファモイルフェニルヒドラジンを用い、実施例 9 と同様に操作して、4-[3-ジフルオロメチル-5-(7-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル] ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.54 (3H, s), 7.23 (1H, t, $J=54.1$ Hz), 7.34-7.57 (5H, m), 7.75-7.78 (3H, m), 7.94 (2H, d, $J=8.6$ Hz); mp 264-265°C (酢酸エチル)

エタノール)

実施例 3 2

6-メチル-2-[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-ペンタフル
オロエチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾール

原料として、1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 5,
5, 5-ペンタフルオロペンタン-1, 3-ジオンおよび塩酸4-メチルスルホ
ニルフェニルヒドラジンを用い、実施例9と同様に操作して、6-メチル-2-
[1-(4-メチルスルホニルフェニル)-3-ペンタフルオロエチル-1H-
ピラゾール-5-イル]ベンゾチアゾールを得た(収率 45%)。

NMR (CDCl₃) δ : 2.45(3H, s), 3.30(3H, s), 7.37(1H, d, J=8.6Hz),
7.80-7.91(4H, m), 7.98(1H, s), 8.09(2H, d, J=8.6Hz); mp 195-196 °C
(エタノール)

実施例 3 3

4-[5-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-3-ペンタフルオロ
エチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 5,
5, 5-ペンタフルオロペンタン-1, 3-ジオンおよび塩酸4-スルファモイ
ルフェニルヒドラジンを用い、実施例9と同様に操作して、4-[5-(6-メ
チルベンゾチアゾール-2-イル)-3-ペンタフルオロエチル-1H-ピラゾ
ール-5-イル]ベンゼンスルホンアミドを得た(収率 50%)。

NMR (CDCl₃-DMSO-d₆) δ : 2.50(3H, s), 7.03(2H, s), 7.34(1H, d, J=8.2Hz),
7.53(1H, s), 7.64(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(1H, s), 7.85(1H, d, J=8.2Hz),
8.04(2H, d, J=8.6Hz); mp 234-235 °C (エタノール)

実施例 3 4

4 - [5 - (6 - フルオロベンゾキサゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として、1 - (6 - フルオロベンゾキサゾール - 2 - イル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - スルファモイルフェニルヒドラジンをを用い、実施例 9 と同様に操作して、4 - [5 - (6 - フルオロベンゾキサゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 7.35-7.28(1H, m), 7.59(2H, bs), 7.78-7.82(2H, m), 7.90-8.01(5H, m) ; mp 297-283°C (酢酸エチル - ジイソプロピルエーテル)

実施例 3 5

4 - [5 - (6 - メチルベンゾキサゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド

原料として 1 - (6 - メチルベンゾキサゾール - 2 - イル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - スルファモイルフェニルヒドラジンをを用い、実施例 9 と同様に操作して、4 - [5 - (6 - メチルベンゾキサゾール - 2 - イル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミドを得た。

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.46(3H, s), 7.23 -7.27 (1H, m), 7.56-7.64 (4H, m), 7.88-8.02 (5H, m) ; mp 260-261°C (メタノール - 水)

実施例 3 6

6 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] ベンゾキサゾール

原料として、1 - (6 - フルオロベンゾキサゾール - 2 - イル) - 4, 4, 4 - トリフルオロブタン - 1, 3 - ジオンおよび塩酸 4 - メチルスルホニルフェニルヒドラジンをを用い、実施例 9 と同様に操作して、6 - フルオロ - 2 - [1 - (4 - メチルスルホニルフェニル) - 3 - トリフルオロメチル - 1 H - ピラゾール

－5－イル] ベンゾキサゾールを得た。

NMR(CDCI₃) δ : 3.14(3H, s), 7.11-7.18 (1H, m), 7.26-7.30(1H, m),
7.47(1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.82-7.85(2H, m), 8.01-8.13(2H, m);
mp 216-218°C (ジイソプロピルエーテル)

実施例 37

6－メチル－2－[1－(4－メチルスルホニルフェニル)－3－トリフルオ
ロメチル－1H－ピラゾール－5－イル] ベンゾキサゾール

原料として、1－(6－メチルベンゾオキサゾール－2－イル)－4, 4, 4
－トリフルオロブタン－1, 3－ジオンおよび塩酸4－メチルスルホニルフェニ
ルヒドラジンを、実施例9と同様に操作して、6－メチル－2－[1－(4
－メチルスルホニルフェニル)－3－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール
－5－イル] ベンゾオキサゾールを得た。

NMR(CDCI₃) δ : 2.50(3H, s), 3.14(3H, s), 7.19-7.22(1H, m), 7.33 (1H,
s), 7.45(1H, s), 7.55-7.58(1H, m), 7.81-7.85(2H, m), 8.09-8.12(2H, m);
mp 209-210°C (メタノール－水)

実施例 38

6－フルオロ－2－[1－(4－メチルスルホニルフェニル)－3－トリフル
オロメチル－1H－ピラゾール－5－イル] ベンズイミダゾール

原料として1－(6－フルオロベンズイミダゾール－2－イル)－4, 4, 4
－トリフルオロブタン－1, 3－ジオンおよび塩酸4－メチルスルホニルフェニ
ルヒドラジンを、実施例9と同様に操作して、6－フルオロ－2－[1－(4
－メチルスルホニルフェニル)－3－トリフルオロメチル－1H－ピラゾール
－5－イル] ベンズイミダゾールを得た (収率25%)。

NMR(DMSO-d₆) δ : 3.35(3, s), 7.12(1H, bs), 7.40-7.44(1H, m),
7.58-7.64(2H, m), 7.83(2H, d, J=8.3Hz), 8.06(2H, d, J=8.5Hz),
13.3(1H, bs); mp 278-280 °C (酢酸エチル－イソオクタン)

実施例 39

4-〔5-(6-フルオロベンズイミダゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル〕ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(6-フルオロベンズイミダゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸4-スルファモイルフェニルヒドラジンを用い、実施例9と同様に操作して、4-〔5-(6-フルオロベンズイミダゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル〕ベンゼンスルホンアミドを得た(収率24%)。

NMR(DMSO- d_6) δ : 7.11(1H, bs), 7.39-7.43(1H, m), 7.55-7.61(4H, m),

7.73(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.92(2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 13.31(1H, bs);

mp 309-310 °C (酢酸エチル-イソオクタン)

実施例 40

4-〔5-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル〕ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸4-スルファモイルフェニルヒドラジンを用い、実施例9と同様に操作して、4-〔5-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-3-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル〕ベンゼンスルホンアミドを得た(収率54%)。

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.78 (3H, s), 7.08(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.44(1H, appt,

$J=8.0\text{Hz}$), 7.60(2H, s), 7.68(1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.76(1H, s),

7.81-7.99(4H, m); mp 276-278 °C

実施例 41

4-〔5-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル〕ベンゼンスルホンアミド

原料として、1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオンおよび塩酸4-スルファモイルフェニルヒドラ

ジンを用い、実施例9と同様に操作して、4-[5-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-5-イル]ベンゼンスルホンアミドを得た(収率23%)。

NMR(DMSO- d_6) δ : 7.24(1H, t, $J=54.1$ Hz), 7.38-7.45(1H, m), 7.49-7.57(1H, m), 7.59(2H, brs), 7.59(1H, s), 7.77-7.83(2H, m), 8.94-8.03(3H, m); mp 243-245°C (エタノール-水)

参考例1 2-アセチルベンゾアゾール誘導体の製造法

(1) 2-アセチル-6-メチルベンゾチアゾール

6-メチルベンゾチアゾール(6.1g、41mmol)の無水THF(150ml)溶液を-78°Cに冷却し、窒素気流下n-ブチルリチウム(1.6M n-ヘキサン溶液)(28.1ml、45mmol)を攪拌しながら滴加する。さらに同温でN,N-ジメチルアセトアミド3.9g(45mmol)の無水THF(70ml)溶液を滴加。滴加後さらに1時間攪拌し、室温に戻した。反応液を水に注ぎベンゼンで抽出し、抽出液は水洗後硫酸マグネシウムで乾燥。溶媒留去後、残留粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液 n-ヘキサン/酢酸エチル=95/5)に付し、原料(2.5g)とともに2-アセチル-6-メチルベンゾチアゾールを淡黄色粉末として3.7g(47%)得た。

NMR(CDC $_3$) δ : 2.53(3H, s), 2.81(3H, s), 7.39(1H, d, $J=1.6$ Hz, 8.6Hz), 7.76(1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.06(1H, d, $J=8.6$ Hz); mp105-106 °C (n-ヘキサン)

(2) 2-アセチル-7-フルオロベンゾチアゾール

原料として、7-フルオロベンゾチアゾールを用い、参考例1(1)と同様に操作し、2-アセチル-7-フルオロベンゾチアゾールを得た。

NMR(CDC $_3$) δ : 2.83(3H, s), 7.25(1H, app t, $J=8.9$ Hz), 7.55(1H, dt, $J=5.3$ Hz, 8.2Hz), 8.00(1H, dd, $J=1.0$ Hz, 8.2Hz)

(3) 2-アセチル-6-フルオロ-5-メチルベンゾチアゾール

原料として、6-フルオロ-5-メチルベンゾチアゾールを用い、参考例1(1)と同様に操作し、2-アセチル-6-フルオロ-5-メチルベンゾチアゾールを得た(収率 93%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.44(3H, q, J=0.6Hz), 2.79(3H, s), 7.56(1H, d, J=8.9Hz), 7.98(1H, d, J=7.6Hz); mp152-153 °C (エタノール)

実施例化合物の製造に係る上記以外の2-アセチルベンゾチアゾール誘導体は、前記した公知の方法 [ブレティン オブ ケミカル ソサイアティ オブ ジャパン (Bull. Chem. Soc. Jpn.), 61, 3637(1988); ジャーナル オブ ケミカル ソサイアティ (J. Chem. Soc.), (c), 1971, 1747] に従って製造した。

(4) 2-アセチル-6-フルオロベンゾキサゾール

i) 5-フルオロ-2-ニトロフェノール7.86g (50 mmol)、10%Pd/C 0.786g をエタノール50mlに加え、水素気流下室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を濃縮し、残留物をトルエンから再結晶し2-アミノ-5-フルオロフェノール 5.52g (収率 87%)を得た。

NMR(DMSO-d₆-D₂O) δ : 6.38(1H, dt, J=3.0Hz, 8.6Hz), 6.49(1H, dd, J=3.0Hz, 10.5Hz), 6.56(1H, dd, J=5.3Hz, 8.6Hz)

ii) 2-アミノ-5-フルオロフェノール5.50g (43.3 mmol)および85-92%乳酸6g をキシレンに懸濁し、反応で生成する水を除きながら一夜還流した。溶媒を塩化メチレンに置換後、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄。硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し残留物をジイソプロピルエーテルとヘキサン混合溶媒から再結晶し、6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾキサゾール4.80g (収率 61%)を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.71(3H, d, J=6.6Hz), 3.03(1H, bs), 5.10(1H, q, J=6.6Hz), 7.09(1H, dt, J=2.3Hz, 9.2Hz), 7.25(1H, dd, J=2.3Hz, 7.9Hz), 7.64(1H, dd, J=5.0Hz, 8.9Hz)

iii) 6-フルオロ-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾキサゾール4.71 g (26 mmol)を塩化メチレン 100 mlに溶解しクロクロム酸ピリジニウム8.38 g (39 mmol)を少量ずつ加えた。室温で4時間攪拌後、エーテルで希釈した。濾過後、濾液を濃縮し残留物をカラムクロマトグラフィーに付した後、メタノールから再結晶し2-アセチル-6-フルオロベンゾキサゾール1.92 g (収率41%)を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.80 (3H, s), 7.23 (1H, dt, J=2.6Hz, 9.2Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.3Hz, 7.9Hz), 7.86 (1H, dd, J=4.9Hz, 8.9Hz)

(5) 2-アセチル-6-メチルベンゾキサゾール

i) 原料として、2-アミノ-5-メチルフェノールを用い、参考例1(4)ii)と同様に乳酸と反応させ、6-メチル-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾキサゾールを得た(収率92%)。

NMR(CDCl₃) δ : 1.70 (3H, d, J=6.9Hz), 2.49 (3H, s), 5.04-5.14 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.6Hz), 7.32 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=8.3Hz)

ii) 原料として、6-メチル-2-(1-ヒドロキシエチル)ベンゾキサゾールを用い、参考例1(4)iii)と同様にクロクロム酸ピリジニウムと反応させ、2-アセチル-6-メチルベンゾキサゾールを得た(収率20%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.54 (3H, s), 2.80 (3H, s), 7.28 (1H, d, J=8.9Hz), 7.44 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.3Hz)

(6) 2-アセチル-6-フルオロイミダゾール

4-フルオロ-1,2-フェニレンジアミン(4.38g, 34.5mmol)、乳酸(6.2g, 69mmol)および3N塩酸(3ml)をキシレン中48時間加熱還流し、生成する水をDean-Starkトラップで除いた。反応液は減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶かしアンモニア水および水で洗浄。酢酸エチル溶液は硫酸マグネシウムで乾燥後留去。残留物は精製することなく酢酸(70ml)、水(2ml)および無水クロム酸(1.3g, 13mmol)を加え65-70℃で1.5時間加温。さらに100℃で1時間加熱後減圧留去。残留物は水洗し、得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒：酢酸エチル/ n-ヘキサン=3/7) に付し、2-アセチル-6-フルオロイミダゾールを0.8 g (収率 12.9 %) 得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.84(3H, s), 7.09-7.88(3H, m), 10.75(1H, bs) ;

mp 191-193 °C (エタノール)

参考例2 1-ベンゾアゾール-2-イル-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン誘導体の製造法

上記参考例1によってもしくは公知方法に従って得られた2-アセチルベンゾアゾール誘導体を用い、実施例1. 1)と同様の操作でエチルトリフルオロアセテートを反応させることにより、次の化合物を得た。

(1) 1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.49(3H, s), 6.83(1H, bs), 7.13(1H, bs), 7.49(1H, d, J=1.6Hz), 8.02(1H, s), 8.09(1H, d, J=8.6Hz)

(2) 1-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン

NMR(CDCl₃) δ : 7.18 (1H, bs), 7.26-7.33 (1H, m), 7.59 (1H, dt, J=5.3Hz, 8.3Hz), 8.02 (1H, dd, J=1.0Hz, 8.3Hz)

(3) 1-(6-フルオロ-5-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン

NMR(DMSO-d₆) δ : 8.16-8.05(2H, m), 6.75(1H, brs), 2.50-2.40 (3H, m)

(4) 1-(6-フルオロベンゾキサゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン

(5) 1-(6-メチルベンゾキサゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン

(6) 1-(6-フルオロベンズイミダゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン

(7) 1-(4-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオン

なお、上記(4)～(7)の化合物は、精製せずに実施例34～40の原料として用いた。

参考例3 1-ベンゾアゾール-2-イル-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオン誘導体の製造法

上記参考例1によってもしくは公知方法に従って得られた2-アセチルベンゾアゾール誘導体を用い、実施例1. 1)と同様の操作でエチルジフルオロアセテートを反応させることにより、次の化合物を得た。

(1) 1-(ベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオン

(2) 1-(6-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオン

NMR(CDCl₃) δ : 6.12 (1H, t, J=54.1Hz), 7.09(1H, s), 7.39-7.32(1H, m), 7.70-7.66(1H, m), 8.18-8.13(1H, m)

(3) 1-(6-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオン

NMR(CDCl₃) δ : 6.12 (1H, t, J=53.8Hz), 7.10 (1H, bs), 7.57 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.6Hz), 7.99 (1H, d, J=2.0Hz), 8.10 (1H, d, J=8.6Hz)

(4) 1-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオン

(5) 1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオン

NMR(CDCl₃) δ : 2.54 (3H, s), 6.31 (1H, t, J=53.9Hz), 7.06 (1H, bs), 7.42 (1H, dd, J=1.5Hz, 8.3Hz), 7.79 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.3Hz)

(6) 1-(7-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4, 4-ジフルオロブタン-1, 3-ジオン

NMR(CDCl₃) δ : 6.12 (1H, t, J=53.8Hz), 7.12 (1H, bs), 7.27 (1H, t, J=8.6Hz), 7.57 (1H, dt, J=5.3Hz, 8.3Hz), 8.01 (1H, d, J=8.3Hz)

(7) 1-(7-クロロベンゾチアゾール-2-イル)-4,4-ジフルオロプロパン-1,3-ジオン

(8) 1-(7-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4,4-ジフルオロプロパン-1,3-ジオン

(9) 1-(4-フルオロベンゾチアゾール-2-イル)-4,4-ジフルオロプロパン-1,3-ジオン

なお、上記(1)、(4)、(7)、(8)および(9)の化合物は、精製せずにそれぞれ実施例21、25、30、31および41の原料として用いた。

参考例4 1-ベンゾチアゾール-2-イル-4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンタン-1,3-ジオン誘導体の製造法

2-アセチル-6-メチルベンゾチアゾールとペンタフルオロプロピオン酸エチルを用い、実施例1.1)と同様に操作し、次の化合物を得た。

1-(6-メチルベンゾチアゾール-2-イル)-4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンタン-1,3-ジオン

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.50(3H, s), 6.81(1H, bs), 7.07(1H, bs), 7.47(1H, dd, $J=1.3, 8.2\text{Hz}$), 8.02(1H, d, $J=1.3\text{Hz}$), 8.10(1H, d, $J=8.2\text{Hz}$)

製剤例

製剤例1

錠剤1錠中の処方例(全量180mg): 本発明化合物50mg、結晶セルロース100mg、トウモロコシデンプン28mg、ステアリン酸マグネシウム2mg
上記処方について日局XIIIの製剤総則記載の公知方法に従って錠剤を得た。

製剤例2

カプセル剤1カプセル中の処方例(全量180mg): 本発明化合物50mg、乳糖100mg、トウモロコシデンプン28mg、ステアリン酸マグネシウム2mg
上記処方について日局XIIIの製剤総則記載の公知方法に従ってカプセル剤を得た。

。

製剤例 3

本発明化合物 100mg を生理食塩水 15ml に溶解した。0.1N の水酸化ナトリウム水溶液で pH 7 に調整したのち更に生理食塩水を加えて 20ml とした。アンプルに分注した後加熱滅菌を行い注射剤を得た。

製剤例 4

微粉碎した本発明化合物 100mg を 70°C に加熱溶融したウイテップゾル (H-15) (ダイナマイトノーベル社製) 10g の中に入れて分散したものを坐剤型に入れ、冷却固化することにより坐剤を得た。

製剤例 5

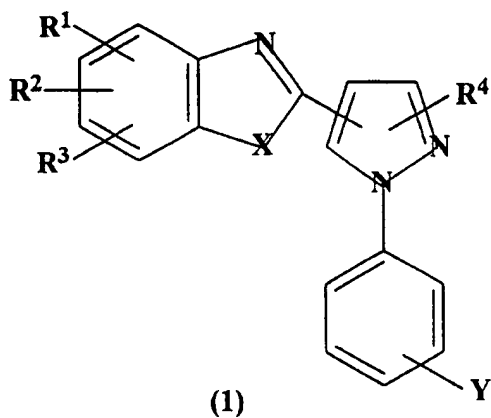
微粉碎した本発明化合物 100mg と白色ワセリンを十分に混和し、軟膏剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明は、ベンズアゾール基を有する新規なピラゾール誘導体に関し、炎症および疼痛等の炎症に伴う種々の症状を抑制、改善する薬剤を提供することを目的とする。本発明化合物は胃、腎臓等に常在する COX-1 に対して阻害作用が弱く、炎症時炎症部位に誘導される COX-2 に対して強い阻害作用を示すので、選択的に炎症部位におけるプロスタグランジン類の生合成を抑制することが可能であり、選択的 COX-2 阻害剤として、胃粘膜障害、腎障害等の副作用が発現しにくい抗炎症剤として有効に使用され得るものである。

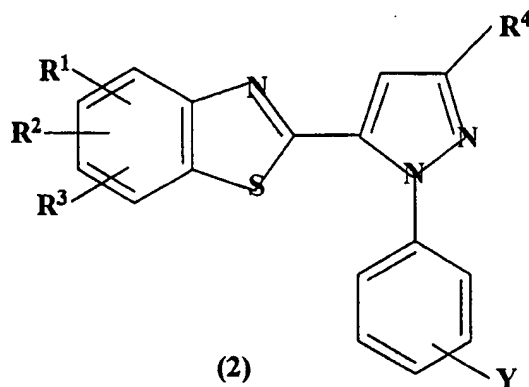
請 求 の 範 囲

1. 一般式(1)



(式中、R¹ は水素原子またはハロゲン原子、R² およびR³ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基または低級アルカノイルオキシ基、R⁴ はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、Xはイオウ原子、酸素原子またはNHであり、Yは低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

2. 一般式(2)



(式中、R¹ は水素原子またはハロゲン原子、R² およびR³ は、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基または低級アルカノイルオキシ基、R⁴ はハロ低級アルキル基または低級アルキル基、Yは低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である) で表される化合物またはその医薬的に許容される塩。

3. R⁴ がハロ低級アルキル基であり、Yが低級アルキルスルホニル基またはスルファモイル基である請求項2に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩。

4. 請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する医薬組成物。

5. 請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有するCOX-2阻害剤。

6. 請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を含有する抗炎症剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01664

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D403/04, 413/04, 417/04, A61K31/415, 42, 425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D403/04, 413/04, 417/04, A61K31/415, 42, 425

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 8-325249, A (Japan Tobacco Inc.), December 10, 1996 (10. 12. 96), Full text & WO, 96/19462, A1 & JP, 9-52882, A & EP, 826676, A1 & AU, 9641897, A & NO, 9603450, A & EP, 745596, A1 & FI, 9603238, A & CZ, 9602749, A & SK, 9601175, A & NZ, 297105, A & BR, 9506815, A	1-6
A	WO, 95/18799, A1 (Merck Frosst Canada Inc.), July 13, 1995 (13. 07. 95), Full text & JP, 9-506631, A & EP, 739340, A & BR, 9408478, A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
June 4, 1998 (04. 06. 98)Date of mailing of the international search report
June 16, 1998 (16. 06. 98)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁶ C07D403/04, 413/04, 417/04, A61K31/415, 42, 425		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl ⁶ C07D403/04, 413/04, 417/04, A61K31/415, 42, 425		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P, 8-325249, A (日本たばこ産業株式会社), 10. 12月. 1996 (10. 12. 96), 全文&WO, 96/19462, A1&J P, 9-52882, A&E P, 826676, A1&A U, 9641897, A&N O, 9603450, A&E P, 745596, A1&F I, 9603238, A&C Z, 9602749, A&S K, 9601175, A&N Z, 297105, A&B R, 9506815, A	1-6
A	WO, 95/18799, A1 (メルク フロスト カダ インコーポレーテッド), 13. 7月. 1995 (13. 07. 95), 全文&J P, 9-506631, A&E P, 739340, A&B R, 9408478, A	1-6
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 04. 06. 98	国際調査報告の発送日 16.06.98	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 印	4C 9159
電話番号 03-3581-1101 内線 3454		